

**Zur therapeutischen, toxischen und letalen
Blut- und Urinkonzentration verschiedener
Medikamente beim Menschen**

VON

Bassam Ammari

AUS

Husson/Jordanien

1972 W 343

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

Zur therapeutischen, toxischen und letalen Blut- und Urinkonzentration verschiedener Medikamente beim Menschen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Bassam Ammari

aus

Husson/Jordanien

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät

der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof.Dr. G. Koch

Referent: Prof.Dr.Dr. M. Geldmacher-von Mallinckrodt

Koreferent: Prof.Dr.Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 20.6.1972

Meinen lieben Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. E I N L E I T U N G	1
1. Der Blutspiegel und seine toxi- kologische Bedeutung	1
2. Tabelle	7
 B. P R O B L E M S T E L L U N G	 11
 C. D I E E I N Z E L N E N M E D I - K A M E N T E U N D G I F T E	 12
 I. A D U M B R A N	 12
1. Definition	12
2. Indikation	13
3. Problemstellung	13
4. Prinzip der Nachweismethodik	14
5. Versuche mit Probanden	16
6. Tabellen	17

	Seite
II. A E T H I O N I A M I D	25
1. Indikation	25
2. Allgemeines	25
3. Methodik	26
4. Material	28
5. Ergebnisse	36
III. A M E I S E N S Ä U R E	39
1. Problemstellung	39
2. Verwendete Methode	40
3. Ergebnisse	40
IV. A P 7 5 2	47
1. Problemstellung	47
2. Versuche mit Probanden	47
3. Ergebnis	48

	Seite
V. N - A C E T Y L - P - A M I N O - P H E N O L (N A P A P) U N D B U T A Z O L I D I N	51
1. NAPAP	51
a) Versuche mit Probanden	51
b) Tabellen	54
2. Butazolidin	55
a) Indikation	55
b) Tabellen	56
c) Folgerungen aus den Versuchen	57
d) Ergebnis	57
D. E R G Ä N Z U N G D E R B L U T - S P I E G E L T A B E L L E V O N <u>W I N E K</u>	59
E. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	61

A. E I N L E I T U N G

1. Der Blutspiegel und seine toxikologische Bedeutung

Bisher stand bei chemischen Untersuchungen im Zusammenhang mit Vergiftungen die Analyse von Mageninhalt und Urin im Vordergrund, während die Feststellung des Blutspiegels relativ selten erfolgte.

Der Grund hierfür liegt ohne Zweifel darin, daß im allgemeinen die Konzentration von Medikamenten und Giften im Mageninhalt und Urin erheblich höher ist als im Blut. Die Bestimmung des Blutspiegels setzt außerdem die qualitative Kenntnis der aufgenommenen Verbindung sowie empfindliche Analysenverfahren voraus. Jahrelang waren die einzigen verfügbaren Daten über die Blutspiegel von Chemikalien und Medikamenten solche, die beim therapeutischen Einsatz eines Medikamentes ermittelt oder bei tödlichen Vergiftungen bestimmt worden waren. Außerdem waren die Blutspiegel einiger Stoffe bekannt, die arbeitsmedizinisches Interesse hatten.

Für den klinischen Toxikologen ist die Kenntnis des Blutspiegels aber in vielen Fällen von großer Bedeutung, um eine Vergiftung sicher zu diagnostizieren und um einen Vergifteten adäquat zu behandeln.

Von der Analysetechnik her dürfte heute meist keine Schwierigkeit mehr gegeben sein.

Selbstverständlich muß die Interpretation des erhaltenen Blutspiegels unter voller Kenntnis der Vorgeschichte des Patienten erfolgen, ferner unter Berücksichtigung vorhergegangener therapeutischer Maßnahmen und vieler anderer Faktoren wie Alter, Geschlecht, pathologischer Status usw.. So kann z.B. ein Phenobarbitalblutspiegel von 4,5 mg/100 ml bei einem 1 Jahr alten Kind als toxisch angesehen werden, bei Epileptikern, die dieses Medikament regelmäßig nehmen, jedoch als therapeutisch, wenn man Alter, Gewicht und pathologischen Status berücksichtigt. Da die therapeutischen Dosen variieren, wird auch dies den Blutspiegel beeinflussen. Trotzdem kann man nach Winek (1970,1971) die folgende Einteilung vornehmen:

T h e r a p e u t i s c h e r B l u t s p i e g e l :

Konzentration eines Medikamentes in Blut, Serum oder Plasma nach therapeutischen Dosen.

T o x i s c h e r B l u t s p i e g e l :

Konzentration eines Medikamentes oder Giftes in Blut, Serum oder Plasma, die bei Auftreten ernsthafter Intoxikationssymptome gefunden wurde.

T ö d l i c h e r B l u t s p i e g e l :

Konzentration eines Medikamentes oder Giftes in Blut, Serum oder Plasma, die im Zusammenhang mit Todes-

fällen beobachtet wurde oder die so hoch über den therapeutischen und toxischen Spiegeln liegt, daß angenommen werden kann, daß sie nur im Zusammenhang mit tödlichen Vergiftungen auftritt.

Es ist zu erwarten, daß diese drei Bereiche sich überlappen, sodaß z.B. hohe therapeutische Spiegel und niedrige toxische Spiegel nicht sicher zu unterscheiden sind. Die Kenntnis des Blutspiegels wird aber oft wertvoller für den klinischen Toxikologen sein als die Angabe von toxischen Dosen (LD 50, LD) oder von minimalen tödlichen Dosen (MLD). Es ist nämlich selten, daß die genaue Giftmenge festliegt, die z.B. in suicider Absicht aufgenommen würde.

Darüberhinaus ist die Festlegung von MLD, LD 50 und LD für den Menschen, abgesehen von allen individuellen Faktoren, sehr schwierig. Sehr wichtig ist z.B. der Zeitpunkt der Giftaufnahme, aber die Zeit, die zwischen Einnahme des Giftes und Auffindung des Patienten liegt, ist oft unbekannt. Das kann dazu führen, daß einmal die Aufnahme von 50 Tabletten eines bestimmten Medikamentes zum Tode führt, während die Aufnahme von 200 Tabletten überlebt wurde, weil im zweiten Fall der Vergiftete schnell entdeckt und rechtzeitig effektiv behandelt werden konnte.

Weiterhin erfolgt nach Aufnahme größerer Mengen der verschiedensten Gifte häufig spontanes Erbrechen. In vielen Fällen bleibt aber diese u.U. wesentlich dosisvermindernde Schutzreaktion unbekannt.

Der gemessene Blutspiegel kann dagegen, in Beziehung gesetzt zu den bekannten Blutspiegeln, die Vergiftungssymptome oder den Tod herbeigeführt haben, zumindest wohl den Schluß erlauben, daß ein als tödlich bekannt gewordener Blutspiegelbereich für den betreffenden Patienten gefährlich ist.

Eine Beobachtung des Blutspiegelverlaufs kann auch wertvolle Hinweise darauf geben, ob eine eingeleitete Therapie adäquat ist.

Insbesondere bei Zunahme von entsprechend analysierten Beobachtungen dürfte es oft möglich sein, den Blutspiegel mit dem klinischen Bild zu korrelieren.

Wenn der analytisch ermittelte Blutspiegel des aufgenommenen Giftes nicht dem klinischen Zustand des Patienten entspricht, kann nach Winek (1970) einer der folgenden Gründe vorliegen:

1. Analysenmethode

Erfahrung in toxikologischen Analysen ist sehr wesentlich. Ein Unerfahrener kann falsche Daten liefern, die zu einer scheinbar fehlenden Korrelation zwischen Blutspiegel und klinischem Bild führen.

2. Zusammenwirken mehrerer Gifte oder Kombination mit Alkohol. Dann müssen weitere toxikologisch-chemische Untersuchungen durchgeführt werden.

3. Zeitpunkt der Blutentnahme

Eine 3 Stunden vorher entnommene Blutprobe kann ein Ergebnis liefern, das zum Zeitpunkt der Befunderhebung nicht mehr mit dem in diesem Augenblick feststellbaren klinischen Bild übereinstimmt.

Hierfür gibt es verschiedene Möglichkeiten, z.B.:

- a) Therapeutische Maßnahmen hatten schnellen Erfolg.
Der vorher hohe Blutspiegel widerspricht dem nunmehr günstigen klinischen Bild.
- b) Bei niedrigem Blutspiegel zum Zeitpunkt einer ersten Blutentnahme verschlechterte sich der Zustand des Patienten bis zur Befunderhebung. Ursache hierfür kann eine fortlaufende Giftresorption sein, bedingt durch unzureichende Magenspülung, völlige Unterlassung einer Magenspülung oder auch Aufnahme der Retardform eines Medikamentes. Hier kann trotz Magenspülung der Blutspiegel ansteigen, wenn die Tabletten bereits in den Dünndarm gelangten und dort weiter resorbiert werden.

In der folgenden Tabelle sind therapeutische, toxische und tödliche Blutspiegelwerte von Medikamenten, bzw. Giften beim Menschen angegeben, die sich zum größten Teil auf die Zusammenstellung von Winek (1970) stützen.

Wo genügend Werte zur Verfügung standen, wird ein Bereich angegeben. Gelegentlich standen nur Einzelwerte zur Verfügung.

2. Tabelle

<u>Blutspiegel</u>			
Medikament	Thera- peutisch	Toxisch	Tödlich
Acetohexamid	2,1-5,6 mg/100 ml		
Acetylsalicyl- säure	2-10 mg/100 ml	15-30 mg/100 ml	50 mg/100 ml
Amitriptylin		40 mg/100 ml	1,0-2,0 mg/100 ml
Aminophyllin	2-10 mg/100 ml		
Amphetamin			0,2 mg/100 ml
Barbiturate kurz wirkend	0,1 mg/100 ml	0,7 mg/100 ml	1 mg/100 ml
mittellang wirkend	0,1-0,5 mg/100 ml	1-3 mg/100 ml	3 mg/100 ml + >
Phenobarbi- tal	ca.1,0 mg/100 ml	4-6 mg/100 ml	8-15 mg/100 ml
Barbital	ca.1,0 mg/100 ml	6-8 mg/100 ml	10 mg/100 ml + >

Chinidin	0,3-0,6 mg/100 ml	10 mg/100 ml	
Chinin			1,2 mg/100 ml
Chlorhydrat	1,0 mg/100 ml	10 mg/100 ml	25 mg/100 ml
Chlordiaze- poxid (Librium)	0,1-0,2 mg/100 ml	0,55 mg/100 ml	2 mg/100 ml
Chlorphenamin		2-3 mg/100 ml	
Chlorpromazin (Megaphen)	0,05 mg/100 ml	0,1-0,2 mg/100 ml	0,3-1,2 mg/100 ml
Chlorpropamid (Diabinese)	3,0-14,0 mg/100 ml		
Desipramin (Pertofran)	0,059-0,14 mg/100 ml		0,3 mg/100 ml
Dextropropoxy- phen (Darvon)			5,7 mg/100 ml
Diazepam (Valium)	0,05-0,25 mg/100 ml	0,5-2,0 mg/100 ml	2,0 mg/100 ml
Dilaudid			10-30 µg/100 ml
Diphenylhydantoin (Dilantin)	0,6-1,7 mg/100 ml	2-5 mg/100 ml	10 mg/100 ml

Ethchlorvynol	ca.0,5	2	15
(Placidyl)	mg/100 ml	mg/100 ml	mg/100 ml
Glutethimid	0,02	1-8	3-10
(Doriden)	mg/100 ml	mg/100 ml	mg/100 ml
Imipramin	0,2-0,6		
(Tofranil)	mg/100 ml		
Lithium	0,6-1,2	2,0	2,0-5,0
	mÄq/L	mÄq/L	mÄq/L
Meperidin	60-65	0,5	ca.3
(Dolantin)	µg/100 ml	mg/100 ml	mg/100 ml
Meprobamat	1	10	20
(Miltan)	mg/100 ml	mg/100 ml	mg/100 ml
Methamphetamin			4
			mg/100 ml
Methadon			0,95-2,3
(Polamidon)			µg/100 mg
Methapyrilen		3-5	
		mg/100 ml	
Methaqualon	0,5	1-3	3
	mg/100 ml	mg/100 ml	mg/100 ml
Methypylon	1,0	3-6	10
(Noludar)	mg/100 ml	mg/100 ml	mg/100 ml
Morphin			0,005
Nikotin		1	0,5-5,2
		mg/100 ml	mg/100 ml
Nitrofurantin	0,18		
(Furadantin)	mg/100 ml		

Oxazepam	0,1-0,2		
(Adumbran)	mg/100 ml		
Paracetamol	1-2	1,5-4,6	20,2
	mg/100 ml	mg/100 ml	mg/100 ml
Paraldehyd	ca.5,0	20-40	50
	mg/100 ml	mg/100 ml	mg/100 ml
Pentazocin	14-16		
	µg/100 ml		
Phenylbutazon	ca.10		
(Butazolidin)	mg/100 ml		
Probenecid	10-20		
(Benemid)	mg/100 ml		
Sulfadimethoxin	8-10		
(Medribon)	mg/100 ml		
Sulfisoxazol	9-10		
(Gantrisin)	mg/100 ml		
Thioridazin	0,004-0,03	0,1	
(Melleril)	mg/100 ml	mg/100 ml	
Tolbutamid	5,3-9,6		
	mg/100 ml		
Triflupromazin	0,15		
	mg/100 ml		
Trimethobenza-	0,1-0,2		
mid	mg/100 ml		
Zoxazolamin	0,3-1,2		
	mg/100 ml		

B. P R O B L E M S T E L L U N G

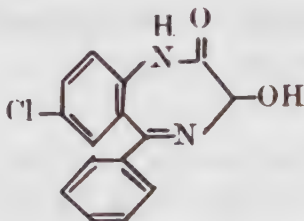
Winek hat zwar für eine größere Zahl von Medikamenten Werte für die Blutspiegel angegeben, doch diese Zusammenstellung ist keineswegs vollständig. Sie muß immer wieder unter Berücksichtigung von Vorgeschichte, genauen Versuchsbedingungen, klinischem Bild usw. ergänzt werden.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, nach neueren Arbeiten für eine Reihe von Medikamenten eine solche Ergänzung vorzunehmen.

C. DIE EINZELNEN MEDIKAMENTE UND GIFT E

I. A D U M B R A N

(nach Kamm und Kelm 1969)



7-Chlor-2.3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl- 1 H -1.4 -
benzodiazepin-2-on

1. Definition

Adumbran ist ein weißes bis leicht gelbliches Pulver, das sich an der Luft unter Einfluß des Lichtes leicht verfärbt. Es besitzt keinen Geruch und keinen typischen Geschmack. Der Schmelzpunkt liegt zwischen 192 und 199°C korr. unter Zersetzung. In Wasser ist die Substanz praktisch unlöslich, in Methanol und Äthanol schwer und in Dimethylformamid nur mäßig gut löslich.

2. Indikation

Störungen der Schlafrhythmik, cardio-vasculäre Störungen, gastrointestinale Störungen, psychogene Atemstörungen, vegetative Syndrome der Frau, Sexualneurosen; nervöse Reizbarkeit, Übererregtheit, nervöse Erschöpfungszustände, Überforderungssyndrom, Angst-und Unruhezustände, Erwartungsangst vor besonderen Belastungen.

3. Problemstellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, am Modell des 7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2-H-1,4-benzodiazepin-2-on (Adumbran) ein Analysenverfahren zu entwickeln, das neben dem qualitativen Nachweis auch die quantitative Bestimmung in Plasma und Urin erlauben sollte, wobei im Falle einer Mischintoxikation chemisch ähnlich konfigurierte Substanzen keinen Störeffekt bewirken durften. Die Empfindlichkeit der Methode mußte also so gesteigert werden, daß auch bei normaler Dosierung quantitative Bestimmungen mit hinreichender Genauigkeit in Blutproben von 4-6 ml möglich waren. Danach wurden an einer Gruppe von Probanden die Plasmaspiegel bei oraler und rectaler Applikation zeit-

lich verfolgt. In einem 2 Wochen dauernden Versuch wurde weiterhin geprüft, ob es bei täglicher Anwendung von Adumbran zu einem Kumulationseffekt kommt.

4. Prinzip der Nachweismethodik

Eine genau abgemessene Menge Serum oder Plasma wird nach Zusatz von Aqua dest. und Salzsäure in der Wärme in einem geschlossenen Gefäß oder unter Rückfluß hydrolysiert, das Reaktionsgemisch mit Natronlauge alkalisiert und anschließend dreimal mit peroxidfreiem Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in Benzol aufgenommen und vollständig auf die Startlinie einer Dünnschichtplatte aufgetragen. Nach 20 min Konditionieren in den Fließmitteldämpfen der Trennkammer wird das Chromatogramm in das Fließmittel eingetaucht und nach Erreichen einer Steighöhe von etwa 15 cm aus der Kammer entfernt, getrocknet und anschließend diazotiert. Nach sorgfältigem Vertreiben der überschüssigen salpetrigen Säure aus der Gelschicht werden die Substanzflecken durch Besprühen mit N-(1-Naphthyl)-äthylendiamin in einem geeigneten Lösungsmittel angefärbt. Die gefärbten Zonen können nun einzeln voll-

ständig abgeschabt, mit einer abgemessenen Menge eines Solvens eluiert und das Eluat kann gegen das reine Lösungsmittel bei 578 nm in Halbmikroküvetten photometriert werden. Bei der Untersuchung von Urin kann ähnlich verfahren werden, nur unterbleibt der Zusatz von Aqua dest. bei der Hydrolyse.

Für die quantitative Bestimmung von Adumbran sind folgende 7 Schritte notwendig:

Hydrolyse,
Extraktion der Hydrolysenprodukte,
Chromatographische Trennung des Extraktes,
Diazotierung der Aminobenzophenon-Derivate.
Kupplung zum Azofarbstoff,
Eluierung des Farbstoffes,
Photometrie des Eluates.

Jeder dieser 7 Schritte wurde so oft unter abgewandelten Bedingungen ausgeführt, bis sich ein optimales Verfahren herausgeschält hatte. So zeigte sich sehr bald, daß das 2-Amino-5-chlor-benzophenon leicht wasserdampf-flüchtig ist und eine große Affinität zu Cellulose besitzt. Feuchtigkeitsspuren im Ätherextrakt wurden deshalb durch Zusatz von 500-800 mg geglühtem Natriumsulfat entfernt und stets nur abdekantiert und nicht filtriert. Zur vollständigen Ablösung des Azofarbstoffes von den Kieselgelpartikeln wurden 10 Lösungsmittel, 1,

rein oder als Gemisch eingesetzt. Nur mit einem davon, einer 30 % igen Lösung von Trichloressigsäure in Dichloräthan, konnte der Farbstoff schnell und vollständig eluiert werden. Bei den Versuchen mit Blutplasma stellte sich sehr schnell heraus, daß das bisher verwendete Fließmittel Benzol zwar die einzelnen Aminobenzophenon-Körper gut aufgetrennt hatte, sich aber körpereigene Substanzen aus dem Plasma nicht von dem 2-Amino-5-chlorbenzophenon absetzten, so daß es bei der photometrischen Auswertung zu Störungen kam. Durch Verwendung eines stärker polaren Fließmittels wurde dieser Fehler beseitigt. Es war aber nicht zu vermeiden, daß unabhängig von der eingesetzten Menge an Adumbran ein nahezu konstanter Verlust von 0,2 µg Substanz bei jeder Messung zu verzeichnen war.

5. Versuche mit Probanden

Für die quantitative Untersuchung der Blutplasmaspiegel nach oraler und rectaler Applikation normaler Dosen Adumbran wurden 2 Gruppen von je 5 Testpersonen ausgewählt. Auf Befragen versicherten alle Teilnehmer, nicht unter einer Dauermedikation zu stehen und nur gelegentlich im Krankheitsfalle Arzneimittel einzunehmen. In den letzten 4 Tagen vor dem Test blieben alle

medikamentenfrei. Zunächst wurden den Probanden morgens nüchtern 10 ml Blut aus der Cubitalvene entnommen (O-Blut). Darauf erhielt jeder Versuchsteilnehmer 30 mg Adumbran als Tabletten oder Suppositorien. Die Blutproben wurden nach einem festgelegten Zeitplan entnommen: die 1. nach 0,5 h, gefolgt von weiteren 7 Entnahmen jeweils im Abstand von 1 h. Die 9. Entnahme wurde 12 h nach Versuchsbeginn und die 10. nach weiteren 12 h vorgenommen. Die Gerinnung der Blutproben wurde durch Zugabe von je 2 Tropfen 10 % iger Äthylendiamintetraessigsäurelösung zum Blut verhindert. Zur Verbesserung der Phasentrennung beim anschließenden Zentrifugieren wurde außerdem Plastikgranulat für die Blutzentrifugation (SEP-AR-ID Serva) zugesetzt. Das klare Blutplasma wurde möglichst vollständig abgetrennt und sofort tiefgefroren.

6. Tabellen

Orale Applikation				Rectale Applikation			
Nr.	Geschl.	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Nr.	Geschl.	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)
1.	♂	26	72	1.	♀	20	56
2.	♀	19	50	2.	♀	21	60
3.	♂	25	60	3.	♂	24	55
4.	♂	24	58	4.	♂	25	72
5.	♀	23	55	5.	♂	24	70

Tab.1: Zusammensetzung der beiden Versuchsgruppen

Der Dauerversuch über 14 Tage wurde mit 2 Probanden angestellt. Jeweils abends vor dem Schlafengehen wurden 30 mg Adumbran oral gegeben und am nächsten Morgen um 8 Uhr wurde nüchtern Blut entnommen.

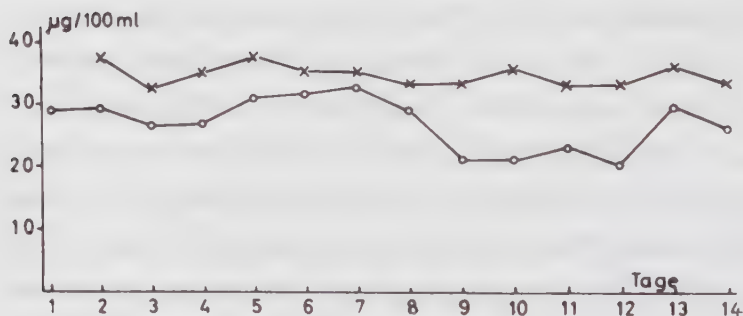


Abb.1: Versuch über 14 Tage. Adumbran-Spiegel im Blut jeweils nüchtern nach dem Aufstehen. Dosierung: jeden Abend 30 mg (Tabletten) vor dem Einschlafen.

Abb.1 gibt die Blutspiegel der beiden Teilnehmer des Versuches über 14 Tage wieder. Der Verlauf der Kurve macht deutlich, daß kein Kumulationseffekt auftritt.

Aus Abb.1 lassen sich die folgenden Adumbran-Blutspiegel ablesen (Tab.2):

Tage	1. Proband	2. Proband
2.Tag	38 µg/100 ml	28 µg/100 ml
4.Tag	36 µg/100 ml	26 µg/100 ml
6.Tag	37 µg/100 ml	30 µg/100 ml
8.Tag	32 µg/100 ml	28 µg/100 ml
10.Tag	36 µg/100 ml	18 µg/100 ml
12.Tag	31 µg/100 ml	17 µg/100 ml
14.Tag	32 µg/100 ml	24 µg/100 ml

Tab.2: Blutspiegel nach Gabe von 30 mg jeden Abend
bei 2 Probanden

Die beiden folgenden Abbildungen geben den Adumbranspiegel im Blut nach Verabreichung von jeweils 30 mg (Abb.2 als orale Gabe, Abb.3 als rectale Applikation) wieder.

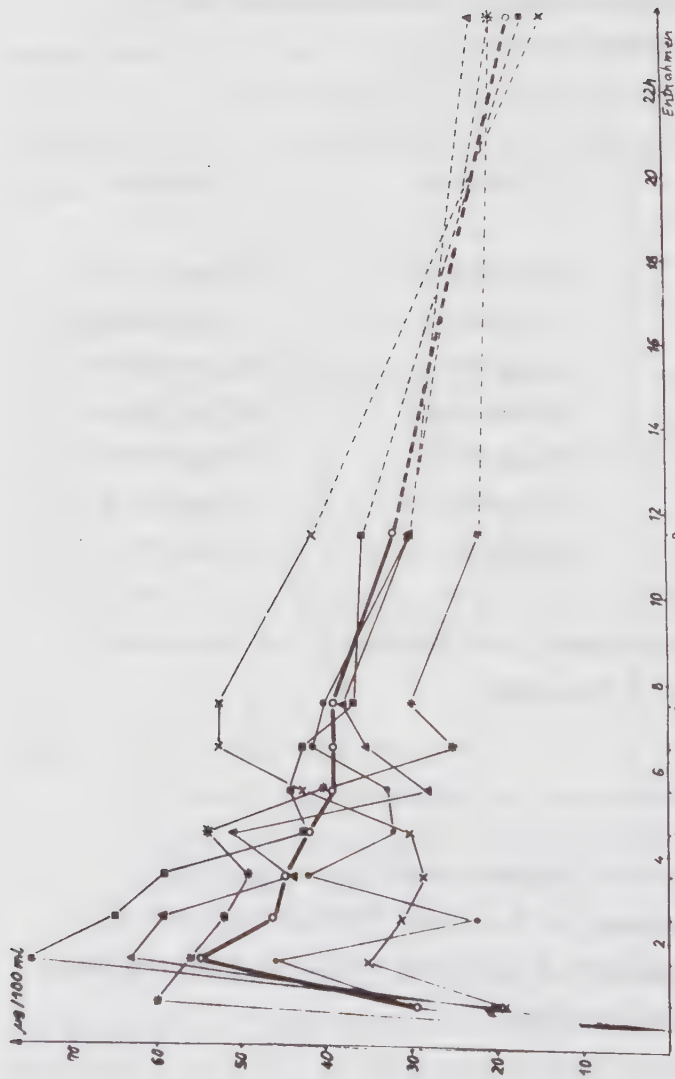


Abb. 2: Adumbran-Spiegel im Blut nach oraler Gabe von 30 mg in Abhängigkeit von der Zeit (bestimmt als 2-Amino-5-chlorbenzophenon)

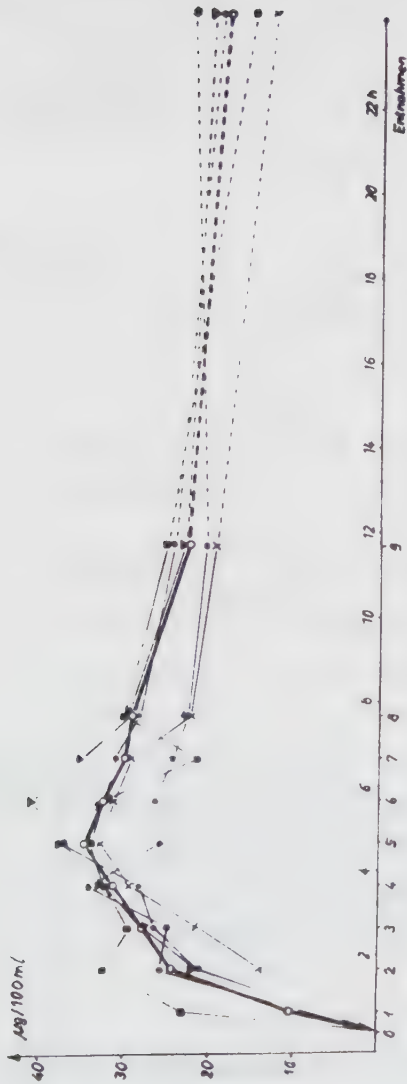


Abb.3: Adumbran-Spiegel im Blut nach rectaler Applikation von 30 mg (bestimmt als 2-Amino-5-chlorbenzophenon

Für den Adumbran-Spiegel im Blut ergeben sich auf Grund von Abb.2 und Abb.3 folgende Durchschnittswerte der beiden Versuchsgruppen von jeweils 5 Personen bei einer Verabreichung von 30 mg Adumbran (Tab.3):

Tab.3:

Zeit in Stunden nach Appli- kation	nach oraler Gabe	nach rectaler Applikation
1 Stunde	28 µg/100 ml	10 µg/100 ml
2 Stunden	55 µg/100 ml	24 µg/100 ml
3 Stunden	45 µg/100 ml	26 µg/100 ml
4 Stunden	44 µg/100 ml	31 µg/100 ml
5 Stunden	42 µg/100 ml	34 µg/100 ml
6 Stunden	38 µg/100 ml	32 µg/100 ml
7 Stunden	38 µg/100 ml	28 µg/100 ml
8 Stunden	38 µg/100 ml	27 µg/100 ml
9 Stunden	32 µg/100 ml	22 µg/100 ml

Desgleichen lassen sich aus Abb.2 und Abb.3 für den Adumbran-Spiegel im Blut folgende

Höchstwerte der beiden Versuchsgruppen von jeweils 5 Personen bei einer Verabreichung von 30 mg Adumbran ablesen (Tab.4 und Tab.5):

Tab.4:

Versuchsperson	Zeit in Stunden nach Applikation	nach oraler Gabe
1. □	2 Stunden	75 µg/100 ml
2. △	2 Stunden	63 µg/100 ml
3. *	1 Stunde	60 µg/100 ml
4. ×	7 Stunden	52 µg/100 ml
5. ○	2 Stunden	45 µg/100 ml

Tab.5

Versuchsperson	Zeit in Stunden nach Applikation	nach rectaler Applikation
1. □	5 Stunden	32 µg/100 ml
2. △	6 Stunden	40 µg/100 ml
3. *	4 Stunden	35 µg/100 ml
4. ×	5 Stunden	33 µg/100 ml
5. ○	5 Stunden	38 µg/100 ml

Somit ergaben sich zur Ergänzung der Blutspiegeltabellen von Winek die folgenden Werte:

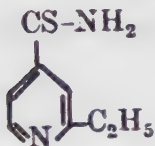
Blutspiegel mg/100 ml

Medikament	therapeutisch	toxisch	letal
Adumbran	oral 0,075	-	-
30 mg	rectal 0,040	-	-

Der Wert stimmt mit dem von Winek (1970, 1971) für Oxazepam (Adumbran) genannten gut überein.
(Siehe Blutspiegeltabelle S.9)

II. AETHIONIAMID

(nach Eule und Werner 1961)



2-Äthylisonicotinithioamid

1. Indikation

Pulmonale und extrapulmonale Tuberkulose: Meningitis tbc., frische floride sowie reaktivierte oder exazerbierte Lungenprozesse, Organtuberkulosen.

2. Allgemeines

Wegen der erheblichen Schwankungen der nach Verabreichung derselben Dosis bei ein und demselben Probanden erzielten Serumkonzentrationen können nur Durchschnittswerte größerer Untersuchungsserien einen verwertbaren Eindruck vermitteln. Auf die starken Unterschiede wurde schon früher von anderen Autoren aufmerksam gemacht, ebenso auf die Tatsache, daß im Serum nur

1-5 % der verabreichten Aethioniamid-Menge wiedergefunden werden.

Die Höhe des Durchschnittsspiegels wird von der Art der Zufuhr und der Arzneiform des Mittels beeinflusst. Dementsprechend richteten die Autoren die Blut-bzw. Urinentnahme ein.

3. Methodik

Mikrobiologische Bestimmung der Serum-(bzw. Urin-) Aktivität

48 Stunden vor der Bestimmung wurden alle tuberkulostatischen Medikamente abgesetzt. Am Tage der Untersuchung wurde 3,6 und 9 Stunden nach Verabreichung von Aethioniamid (0,5 g Dragées) 12-15 ml Venenblut steril entnommen und Urin abgegeben.

Das Blut wurde nach Gerinnung bei 3000 U/min zentrifugiert und das Serum abpipettiert. Zu einer Reihe Kulturröhrchen mit jeweils 5 ml Youmans-Nährboden mit 10 % Rinderserum wurden folgende Serummengen hinzugefügt: 0,2-0,3-0,4-0,5-0,75-1,0-1,5 ml. Den Röhrchen mit 0,5 und mehr ml Patientenserum wurde kein Rinderserum beigegeben.

Bei der Verarbeitung von Urin wurden nach Keimfreimachung durch Bakterienfilter (Jenaer Ganzglasfilter G 5) den Youmans-Röhrchen, die a l l e 10 %

Rinderserum enthielten, folgende Urinmengen zugeben: 0,05-0,1-0,2-0,3-0,4-0,5-0,75-1,0 ml.

Herstellung einer Testreihe mit bekannten Aethioniamid-Konzentrationen von: 0,0,2-0,3-0,4-0,5-0,6-0,8-1,0-1,2 μ /ml

Jedes Röhrchen der Versuchs- und der Testreihe wurde mit 0,01-0,02 mg einer 8 bis 10 Tage alten Dubos-Kultur des Stammes H 37 RV beimpft. Am 12. Tage nach Bebrütung bei 37°C erfolgte die Ablesung der Resultate, indem die Röhrchen mit totaler Hemmung festgestellt und mit der Testreihe verglichen wurden.

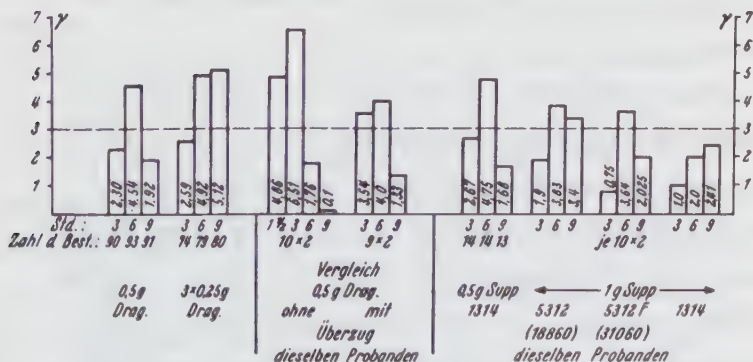


Abb.4: Durchschnittliche Aethioniamid-Spiegel im Blutserum bei verschiedenen Applikationsarten - 808 Einzelbestimmungen

4. Material

Von insgesamt 1400 Einzelbestimmungen wurden 808 Serumspiegel- und 177 Urinspiegelbestimmungen verwertet. Die Untersuchungen wurden zum größten Teil an tuberkulosekranken Patienten, zum kleinen Teil an gesunden Probanden (Mitarbeitern der Klinik) vorgenommen, die sich freiwillig zur Verfügung gestellt hatten.

Bei den Serumspiegeln wurde in 7 Stufen ein Meßbereich von 2,15 bis 12,5 μ /ml erfaßt. (Siehe Abb.4) Niedrigere Aethioniamid-Konzentrationen wurden mit "0", höhere Konzentrationen wie 12,5 μ /ml gewertet.

Bei den Urinspiegeln liegt der Meßbereich zwischen 3 und 25 μ /ml.

Nach einmaliger per-os-Gabe von 0,5 mg Aethioniamid in Form von 2 Tabl. Bayer 5312 à 0,25 g mit magenresistentem Überzug wurde der höchste Durchschnittsspiegel mit 4,54 μ /ml nach 6 Stunden erreicht, die 3- und 9-Stundenspiegel lagen erheblich niedriger (1. Säulengruppe in Abb.4). Ähnliche Spiegel, allerdings bei kleinerer Probandenzahl, wurden erhalten, wenn 0,5 g Aethioniamid (1314 TH) als Suppositorium rektal verabreicht wurde (5. Säulengruppe in Abb.4)

Wie die 2. Säulengruppe deutlich macht, konnte bei der laufenden Verabreichung des Mittels in Einzeldosen zu 0,25 g als Tablette mit magenfestem Überzug in 3 stündigen Abständen das Absinken des 9-Stundenspiegels verhindert werden, ohne daß die 3- und 6-Stundenwerte deshalb niedriger lagen.

Die 3. und 4. Säulengruppe in Abb.4 stellen eine Vergleichsuntersuchung bei gleichzeitiger Verabreichung von 2 Tabl. à 0,25 g (=0,5 g) Aethioniamid ohne und mit magenfestem Überzug dar. Die Untersuchung wurde in Doppelbestimmungen bei denselben Probanden durchgeführt. Wenn Tabletten ohne Überzug gegeben wurden, haben die Autoren zusätzlich nach 1 1/2 Stunden den Serumspiegel bestimmt, weil ein früherer Anstieg zu erwarten war. Es zeigte sich in der Tat, daß schon 1 1/2 Stunden nach Einnahme von 0,5 g Aethioniamid in unlackierten Tabletten ein hoher Serumspiegel nachzuweisen war und das Maximum in diesem Falle schon nach 3 Stunden erreicht wurde. Dieser steile und hohe Anstieg wurde von einem raschen und steilen Abfall gefolgt, so daß nach 6 Stunden, also zu dem Zeitpunkt des höchsten Durchschnittswertes bei Tabletten mit Überzug, nur noch eine geringe Aethioniamid-Konzentration im Blutserum nachzuweisen war. Ergänzend dazu ist die Beobach-

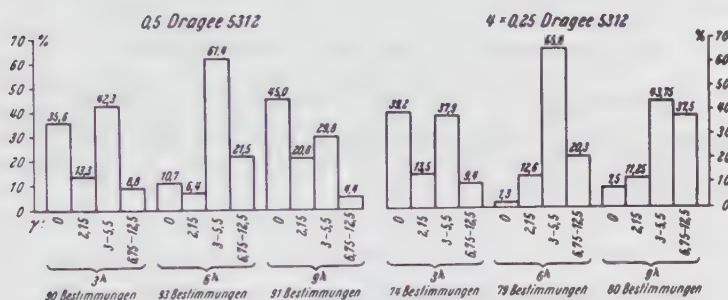
tung von Wichtigkeit, daß nach Verabreichung von Tabletten o h n e magenfesten Überzug bei a l - l e n Bestimmungen (nach 3 Std.) ein Serumspiegel von 3 und mehr μ /ml festgestellt wurde, während nach Tabletten m i t Überzug 22 % der Spiegel unter 3 μ lagen (nach 6 Stunden).

Die letzten 3 Säulengruppen der Abb.4 geben die Durchschnittswerte von jeweils 10 Doppelbestimmungen bei denselben Probanden nach rektaler Applikation von Suppositorien zu 1 g verschiedenen Chargen mit unterschiedlicher Zäpfchenmasse wieder. Sie sollen hier nur insofern diskutiert werden, als sie einmal verdeutlichen, daß mit Suppositorien zu 1 g Aethioniamid keine Steigerung des Blutspiegels erreicht werden konnte, und zum anderen zeigen, daß die Spiegel bei dieser Applikationsform offensichtlich niedriger liegen und auch inkonstanter sind.

Wie die Durchschnittsserumspiegel (Abb.4, 5.Säulengruppe zeigen, kann man auch bei rektaler Applikation in Form von Suppositorien mit genügender Resorption des Tuberkulostatikums rechnen.

In der Abb.5 ist die prozentuale Verteilung der e i n z e l n e n Serumspiegel auf die jeweiligen Konzentrationen dargestellt, wobei "Null" und 2,15 μ /ml als günstige Resultate angesehen werden.

Abb.5: Prozentuale Verteilung der Serumspiegel bei
Gabe von 0,5 g und 4 x 0,25 g Aethioniamid



Die Gegenüberstellung der Resultate nach einmaliger Gabe von 0,5 g (2 Tabl. zu 0,25 g) und nach der laufenden Einnahme von jeweils 0,25 g in 3 stündigen Abständen ergibt auch hier die besseren Spiegelergebnisse bei der kontinuierlichen Verabreichung. Während die Verteilung der Spiegel bei 4 und 6 Stunden keine wesentlichen Unterschiede aufweist, ist das bessere Verhältnis bei laufender Gabe nach 9 Stunden sehr deutlich: Rund 80 % aller Spiegel lagen nach 9 Std. bei 3 und mehr μ , während bei einmaliger Gabe von 0,5 g Aethioniamid nurmehr rund 35 % aller Spiegel noch diese Höhe erreichten. Es muß bei der Angabe "4 x 0,25 g" be-

rücksichtigt werden, daß die Einzeldosis in Abständen von 3 Stunden gegeben wurde und somit nach 3 Stunden erst eine Dosis von 0,25 g, nach 6 Stunden von 0,5 g und nach 9 Stunden von 0,75 g Auswirkung auf die Konzentration im Blut haben konnte. Die 4. Tablette wurde 9 Stunden nach der ersten Tablette eingenommen, also erst zum Zeitpunkt der letzten Venenblutentnahme.

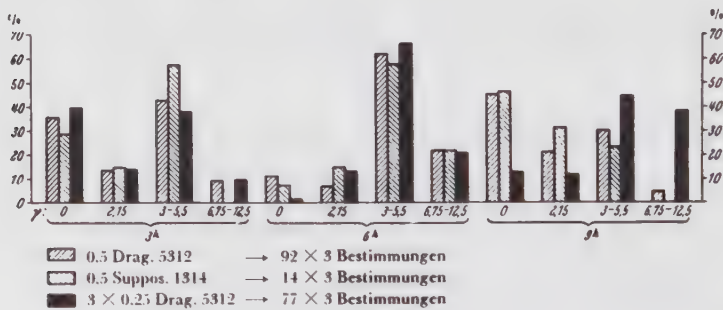


Abb. 6: Prozentuale Verteilung der erzielten Serumspiegel bei Gabe von 0,5 g per os, 0,5 g rektal und 4 x 0,25 g per os

Die Abb.6 zeigt in Ergänzung zu den Durchschnittswerten die prozentuale Verteilung der dabei erzielten Einzelspiegel im Blutserum auf die oben erwähnten Konzentrationsgruppen. Die mittleren Säulen geben je-

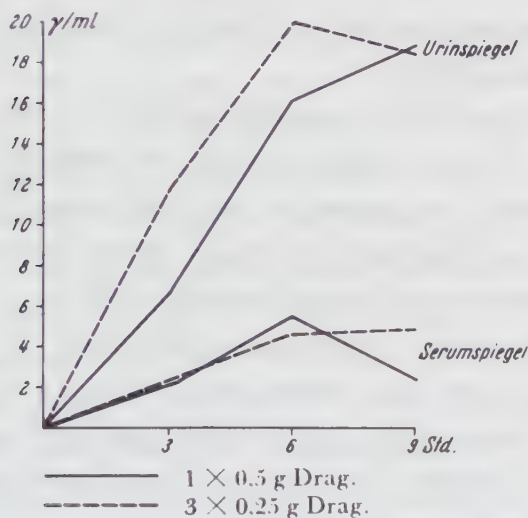
weils die Verteilung der Spiegel nach Verabreichung eines Suppositoriums zu 0,5 g an. Diese Säulen werden links von den Prozentzahlen nach einmaliger per-os-Gabe von 0,5 g und rechts von denen bei kontinuierlicher Einnahme von 0,25 g im Abstand von 3 Stunden flankiert. Auch nach dieser Gegenüberstellung scheint die rektale Verabreichung hinsichtlich der zu erwartenden Blutspiegel der oralen Darreichungsform nicht sicher unterlegen zu sein. Dennoch geben die Autoren Aethioniamid in Suppositorienform nur dann, wenn per os eine absolute Unverträglichkeit besteht, weil nach Suppositorien die Urinspiegel etwas niedriger als nach per-os-Dosis lagen, weitere Untersuchungen mit Zäpfchen zu 0,25 g ungünstige Resultate hatten und die Resorption vom Rektum her wahrscheinlich doch sehr vom jeweiligen Füllungszustand des Enddarms mit Exkreten abhängt.

Bei 35 Probanden wurden Serum- und Urinspiegel 3, 6 und 9 Stunden nach 0,5 g Aethioniamid mit magenfestem Überzug per os gleichzeitig bestimmt, bei 25 Probanden außerdem die Serum- und Urinspiegel bei kontinuierlicher Verabreichung von 0,25 g Aethioniamid in 3 stündigen Abständen ermittelt.

Bemerkenswert ist die Beobachtung, daß schon nach 3 Stunden höhere Urinkonzentrationen erreicht wurden als zu irgendeinem Zeitpunkt Serumkonzentrationen, daß im Harn auch nach nur einmaliger Verabreichung des Mittels noch nach 9 Stunden eine hohe mikrobiologische Aktivität nachgewiesen werden konnte und daß schließlich alle Durchschnittswerte im Harn sehr viel höher lagen als im Serum. Aethionamid erscheint also sehr schnell in hoher Konzentration und tuberkulostatisch wirksamer Form im Urin. Wie diese "Anreicherung" im Urin zustandekommt, ist noch unklar, zumal nur ein geringer Prozentsatz der zugeführten Dosis in biologisch wirksamer Form nach den Untersuchungen von Rist im Harn wiedergefunden wurde.

In weiteren Untersuchungen haben die Autoren gleichzeitige Spiegelbestimmungen im Serum und Urin bei 60 Probanden durchgeführt. Die Ergebnisse werden in Abb.7 wiedergegeben.

Abb.7: Gleichzeitige Spiegelbestimmung im Serum und Urin bei 60 Probanden



Bei der Auswertung von Abb.7 kamen die Autoren zu folgenden Meßwerten (Tab.6):

Tab.6:

Medikament	Zeit in Stunden nach Applikation	therapeutischer Blutspiegel	therapeutischer Urinspiegel
Aethioniamid			
1 x 0,5 g Drag.	nach 3 Stunden	2,2 µ/ml	6,7 µ/ml
	nach 6 Stunden	5,5 µ/ml	16,2 µ/ml
	nach 9 Stunden	2,3 µ/ml	18,9 µ/ml
3 x 0,25 g Drag.	nach 3 Stunden	2,35 µ/ml	11,6 µ/ml
	nach 6 Stunden	4,6 µ/ml	20,0 µ/ml
	nach 9 Stunden	4,9 µ/ml	18,4 µ/ml

5. Ergebnisse

Insgesamt wurden die folgenden wesentlichen Ergebnisse erhalten:

1. Bei einmaliger Verabreichung von 0,5 g Aethioniamid wurden tuberkulostatische Serumaktivitäten erreicht, deren maximaler Durchschnittswert bei oraler Applikation mit 4,54 μ /ml Blutserum und bei rektaler Applikation (Suppositorien) mit 4,75 μ /ml jeweils nach 6 Stunden erreicht wurde.
2. Nach einmaliger Verabreichung von 0,5 g Aethioniamid wurden keine höheren Initialspiegel im Serum (3 Stunden) erzielt als nach einmaliger Gabe der halben Dosis = 0,25 g
3. Durch die Verabreichung von jeweils 0,25 g Aethioniamid in 3 stündigen Abständen wurde ein konstanter Blutspiegel bis zu 9 Stunden erhalten und das Absinken 9 Stunden nach Einnahme einer Einzeldosis von 0,5 g verhindert. Deshalb ist die übliche Unterteilung der Tagesdosis der einmaligen Gabe vorzuziehen.
4. Nach Zufuhr von Tabletten ohne magenfesten Überzug trat ein schnellerer Anstieg des Blutspiegels ein, der außerdem schon nach 3 Stunden höhere Werte erreichte, als es mit allen anderen Darreichungsfor-

men möglich war. Das rasche Absinken (nach 6 Stunden) auf niedrige Werte und die Tatsache, daß nur bei unlackierten Tabletten nach 3 Stunden weder Null-Bestimmungen noch sehr niedrige Spiegel beobachtet wurden, weist auf die rasche Resorption des Wirkstoffes und auf die ebenso rasche Ausscheidung oder Inaktivierung hin.

Da Anstieg und Absinken des Serumspiegels nach derselben Dosis in Dragées mit magenfestem Überzug deutlich langsamer waren, ferner der durchschnittliche Spiegel niedriger lag und mittlere und höhere Konzentrationen weniger konstant erreicht wurden, läßt sich vermuten, daß die Überzugsmasse je nach der jeweils vorliegenden Fermentsituation und dem Füllungszustand des Dünndarms unterschiedlich rasch und unterschiedlich vollständig aufgelöst wird.

5. Auffällig sind die hohen und lang anhaltenden Urinkonzentrationen.
6. Suppositorien mit 1 g Wirkstoff brachten keine höheren Serumkonzentrationen als Suppositorien mit 0,5 g.

Damit ergeben sich als Ergänzung zu der Tabelle von Winek die folgenden Werte:

Medikament	Blutspiegel		
	therapeutisch	toxisch	letal
Aethioniamid			
1 x 0,5 g	0,55 mg/100 ml	-	-
3 x 0,25 g	0,49 mg/100 ml	-	-

Medikament	Urinspiegel		
	therapeutisch	toxisch	letal
Aethioniamid			
1 x 0,5 g	1,89 mg/100 ml	-	-
3 x 0,25 g	2,00 mg/100 ml	-	-

III. A M E I S E N S Ä U R E

(nach Malorny 1969)

Ameisensäure hat die chemische Formel H C O O H

1. Problemstellung

Für die Untersuchungen stellten sich 16 freiwillige Versuchspersonen zur Verfügung, davon einige mehrmals. Die folgenden Fragen sollten geklärt werden:

1. Aufnahme, Verträglichkeit und Ausscheidung der Grenzmengen für Ameisensäure, wie sie in Liste II des geänderten und ergänzten LMG vom 21.12.1958 angegeben sind (Tageshöchstmenge 1 g, Höchstkonzentration 1g/kg). Diese Menge, wie auch die doppelte und dreifache Menge wurde in Form des Natriumsalzes verabfolgt, in einigen Versuchen auch in Form der reinen Ameisensäure.
2. Ermittlung der biologischen Halbwertszeit im Blutplasma nach oraler Aufnahme von 2 bzw. 3 g Ameisensäure als Na-Salze. Anhand stündlich entnommener Urinproben sollte die Ausscheidungsgeschwindigkeit bestimmt werden.

2. Verwendete Methode

Die quantitative Bestimmung der Ameisensäure im Blut und Harn erfolgte nach einer Methode, die auf der Reduktion der Ameisensäure zu Formaldehyd durch naszierenden Wasserstoff in Anwesenheit von metallischem Magnesium und 25 % HCl im Eisbad beruht. Der entstehende Formaldehyd wird mit Chromotropsäure bestimmt. Die Isolierung der Ameisensäure aus Blut und Harn erfolgt durch Wasserdampfdestillation der angesäuerten Proben.

3. Ergebnisse

Die mit der Nahrung aufgenommene Ameisensäure wird zum größten Teil im Harn ausgeschieden. Die tägliche Ausscheidung wird mit etwa 25 mg angegeben. In diesen Versuchen liegt die Normalausscheidung niedriger, nämlich bei 13 mg in 24 Stunden. (Siehe Tab.7)

Tab.7: Ameisensäure-Ausscheidung im Urin beim Menschen vor und nach oraler Einnahme von 1,48 g Natriumformiat ($\sim$ 1 g Ameisensäure)

Nr.	Vpn.,	Alter	Urin-Leerwerte			Vol.	Nach Formiatgabe		
			Vol.	pH	mg AS insges.		mg AS insges.	mg AS abzügl. Leerwert	Ausscheidung in % abzügl. Leerwert
1	H. B.	27 ♀	730	5,78	13,30	660	57,42	44,12	4,41
2	E. F.	53 ♀	710	5,33	11,01	1255	33,20	22,19	2,22
3	V. G.	48 ♂	1200	6,04	30,25	1365	68,40	38,15	3,82
4	G. G.	26 ♂	840	5,62	11,23	1454	42,50	31,27	3,13
5	R. M.	28 ♂	1350	5,92	9,48	870	34,70	25,22	2,52
6	G. T.	42 ♀	660	5,34	8,97	1030	21,31	12,34	1,23
7	B. W.	28 ♂	1100	5,65	13,61	1530	24,23	10,62	1,06
8	G. G.	27 ♂	645	6,05	12,21	735	37,52	25,31	2,53
9	G. T.	42 ♀	610	5,20	6,84	795	20,92	14,08	1,41
10	P. S.	29 ♂	1400	6,34	12,62	1525	26,89	14,27	1,43
11	St. B.	27 ♂	1200	5,34	13,91	1920	17,92	4,01	0,40
12	B. J.	25 ♀	560	5,70	13,08	710	23,95	10,78	1,09
Mittelwerte $\bar{x}$			917	5,69	13,04	1154	34,08	21,04	2,10
(deren mittl. Fehler) $S_{\bar{x}}$			± 90	$\pm 0,10$	$\pm 1,68$	± 119	$\pm 4,48$	$\pm 3,52$	$\pm 0,35$

Bei oraler Zufuhr von 1,48 g Na-formiat (1 g Ameisensäure) werden nach Tab.7 im 24-Stunden-Urin 34 $\pm$ 4,5 mg Ameisensäure insgesamt ausgeschieden. Bei Abzug des Leerwerts sind es dann 21 $\pm$ 3,5 mg Ameisensäure in 24 h. Bezieht man diese Menge auf die zugeführten 1000 mg, so werden somit 2,1 % der zusätzlich aufgenommenen Ameisensäure durch den Harn eliminiert.

Es erhebt sich nun die Frage nach der Geschwindigkeit der Ameisensäure-Ausscheidung im Urin. Aufschluß hierüber gibt Tab.8.

Gruppe	n	h	Ameisensäure mg/100 ml	mg insgesamt	AS-Ausscheid. in % d. Zufuhr	Urin Pa	Vol. ml	Bemerkungen
1	5	0-6	1,42 ± 0,17	3,53 ± 0,74	—	6,01 ± 0,14	272 ± 62	
		6-12	1,72 ± 0,30	2,97 ± 0,60	—	5,87 ± 0,21	185 ± 31	
		12-24	1,99 ± 0,30	5,25 ± 0,98	—	5,60 ± 0,09	269 ± 58	
		0-24		11,73 ± 1,25			726 ± 82	
2	12	0-6	8,34 ± 1,52	21,97 ± 2,59	2,20 ± 0,26	6,52 ± 0,20	326 ± 57	Keine Störungen
		6-12	2,71 ± 0,62	6,74 ± 1,93	0,67 ± 0,19	6,30 ± 0,14	283 ± 43	1 Inder erbrach
		12-24	1,49 ± 0,28	5,37 ± 1,22	0,54 ± 0,12	5,52 ± 0,10	413 ± 67	(Versuch wurde nicht gewertet)
		0-24		34,08 ± 4,48	3,41 ± 0,45		1022 ± 118	
		abzüglich Leerwert		22,35	2,24			
3	7	0-6	14,72 ± 2,83	64,33 ± 5,07	3,21 ± 0,42	7,08 ± 0,11	438 ± 103	1 V gab vorübergehende Kopfschmerzen an; bei fast allen Durchgefühl
		6-12	2,53 ± 0,32	6,80 ± 0,71	0,34 ± 0,04	6,59 ± 0,28	276 ± 20	
		12-24	2,13 ± 0,33	6,71 ± 0,92	0,34 ± 0,05	5,88 ± 0,16	369 ± 76	
		0-24		77,84 ± 8,88	3,89 ± 0,45		1083 ± 125	(Hack gesalzen)
		abzüglich Leerwert		66,11	3,30			

Tab.8: Orale Gabe von Natriumformiat in Hackfleisch verteilt.

Gruppe 1 = Kontrolle mit Hackfleisch allein;

Gruppe 2 = 1,48 g Na-formiat im Hackfleisch;

Gruppe 3 = 2,96 g Na-formiat im Hackfleisch;

Bei Einnahme von 1,48 g Na-formiat (Gruppe 2 der Tab.8) wird die Hauptmenge an Ameisensäure in den ersten 6 h ausgeschieden. Dieser Effekt ist besonders ausgeprägt bei Gruppe 3 der Tabelle, wo nach Zufuhr von 2,96 g Na-formiat (2 g Ameisensäure) in 6 h bereits 64,3 mg Ameisensäure eliminiert werden, bei einer Tagesgesamtausscheidung von 77,8 mg Ameisensäure. Von der 12. Stunde ab sind in allen Versuchen die Kontrollwerte wieder erreicht.

Die Ergebnisse der Gruppe 3 in Tab.8 sind in mehrfacher Hinsicht interessant. Insgesamt werden bei Abzug des Leerwerts 66,11 mg Ameisensäure in 24 Stunden ausgeschieden, das sind 3,3 % der zugeführten Ameisensäure von 2000 mg. Der Prozentsatz liegt nur wenig höher als nach Zufuhr von 1000 mg Ameisensäure, wo 2,1 % ermittelt wurden. Es kommt demnach nicht zur Anstauung von Ameisensäure im Organismus.

Ein Blick auf das Verhalten des Urin-pH zeigt, daß in der Zeitspanne der höchsten Ameisensäure-Elimination das Urin-pH in den alkalischen Bereich verschoben wird. Die Erklärung ist einfach. Durch oxydative Beseitigung des größten Teils der Ameisensäure werden Basenäquivalente frei, die ausgeschieden werden und dabei diuretisch wirken.

Bestimmung der biologischen Halbwertszeit (HWZ) und der Eliminationsgeschwindigkeit für Ameisensäure

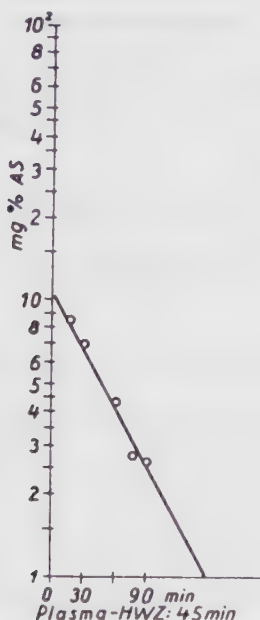
Die biologische Halbwertszeit für Ameisensäure ist nach Malorny beim Menschen vermutlich bisher noch nicht gemessen worden. Sie liegt bei Carnivoren vergleichsweise höher als bei Herbivoren. Rückschlüsse auf den Menschen sind nicht ohne weiteres statthaft.

Die exakten Werte für die Halbwertszeit erhält man durch intravenöse Zufuhr des zu untersuchenden Stoffes. In Versuchen an Hunden konnte indessen gezeigt werden, daß auch bei der oralen Zufuhr von Ameisensäure - wegen der hohen Resorptionsgeschwindigkeit - der Ameisensäure-Spiegel im Plasma rasch hohe Werte erreicht, so daß durch Ermittlung der Plasma-Konzentrationen identische Halbwertszeiten erhalten werden.

In der Abb.8 ist ein Versuch dargestellt, wo die Vp Ju. morgens nüchtern 2,96 g Na-formiat, in Brunnenwasser gelöst, eingenommen hatte. Im Abstand von 30 min. wurden bei ihr aus der Armvene Blutproben entnommen. Die Plasma-Halbwertszeit in diesem Versuch betrug 45 min.

Abb.8: 2,96 g Na-formiat per os ($\sim$ 2 g Ameisensäure)

Vp.Ju.♀ 57,5 kg



Bei der Auswertung von Abb.8 kam der Autor zu folgenden Meßwerten (Tab.9):

Tab.9:

Substanz	Blutspiegel
Na-formiat 2,96 g $\approx$ 2 g Ameisensäure	nach 15 min. 8,50 μ g/100 ml
	nach 30 min. 6,95 μ g/100 ml
	nach 45 min. 4,94 μ g/100 ml
	nach 60 min. 4,32 μ g/100 ml
	nach 75 min. 2,78 μ g/100 ml
	nach 90 min. 2,63 μ g/100 ml

Damit ergibt sich zur Ergänzung der Blutspiegeltabellen die folgende Angabe:

Gift	Blutspiegel		
	nicht toxisch	toxisch	letal
Ameisensäure 2 g	0,85 mg/100 ml	-	-

IV. A P 7 5 2

(nach Pelzer und Müller 1968)

Ap 752 ist 2-(2-Methoxy-äthoxy)-5-acetamino-acetophenon.

1. Problemstellung

Trotz der größeren Fehlerbreite, die der Mikro-Bestimmungsmethode im Vergleich zur Makromethode anhaftet, konnten befriedigende Werte bei der Ermittlung der Blutspiegelkurven nach oraler Applikation von ca. 10 mg/kg erzielt werden. Da die Zahl der durchgeführten Versuche zu einer statistischen Auswertung der Ergebnisse nicht ausreicht, soll im folgenden nur über die Resultate eines charakteristischen Experimentes berichtet werden.

2. Versuche mit Probanden

Eine gesunde männliche Versuchsperson (D.M., 26 J!) erhielt nüchtern per os 10 mg/kg Ap 752 als wäßrige Suspension. Zur Ermittlung des Leerwertes wurden kurz vor Applikation 6 ml Blut entnommen und sofort hepa-

rinisiert. 30, 60, 90 und 150 min. nach der Applikation erfolgte die Blutentnahme von je 6-8 ml für die Meßwerte. Die Bestimmung der Ap 752-Substanzen (unverändertes Ap 752 und alle Metaboliten sowie der freien Amine) geschah mit der Mikro-Diazofarbreaktion.

3. Ergebnis

Von den insgesamt vier durchgeführten Blutspiegelexperimenten stimmten bei drei die Maxima der freien Amine (FA) und die Summe aller Metaboliten einschließlich unverändertem Ap 752 (SM) fast genau überein und lagen bei 60 min. Die Höhe der gemessenen Werte war jedoch sehr unterschiedlich und schwankte im Maximum für SM zwischen 1,0 und 2,1 µg/ml Blut. Der 4. Versuch, der versehentlich nach Einnahme einer Tasse Milch begonnen wurde, zeigte ein ganz anderes Bild: 30 min. nach der Applikation waren noch keine nachweisbaren Mengen FA oder SM im Blut enthalten. Erst dann begann ein fast gleichmäßiger Anstieg, der nach 150 min. 4,3 µg SM und 1,6 µg FA/ml Blut erreichte.

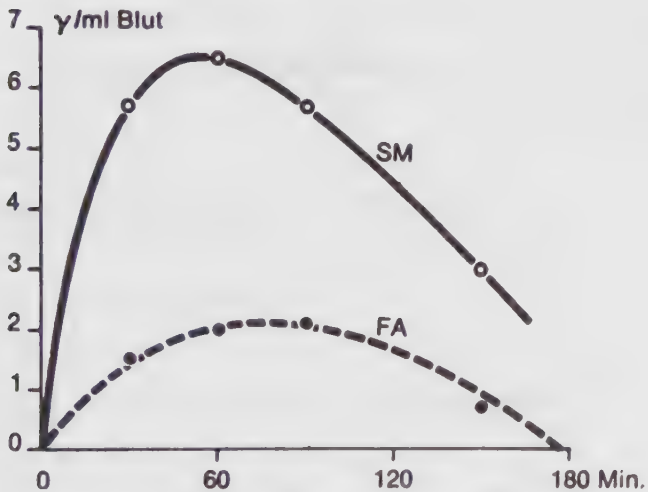
(Siehe dazu die Abb.9 auf der folgenden Seite sowie die nachstehende Tab.10, deren Werte der Abb.9 entnommen sind.)

Abb.9: Blutspiegel nach oraler Applikation von
10 mg/kg Ap 752

FA = freie Amine;

SM = Summe aller Metaboliten einschließlich
unverändertem Ap 752

Die Werte verstehen sich ohne Berücksichti-
gung des M5- Faktors.



Tab.10: Blutspiegel nach Einnahme von 10 mg/kg Ap 752

Zeit nach Applikation	therapeutischer Blutspiegel
30 min.	5,8 $\mu\text{g}/\text{ml Blut}$
60 min.	6,4 $\mu\text{g}/\text{ml Blut}$
90 min.	5,4 $\mu\text{g}/\text{ml Blut}$
120 min.	4,2 $\mu\text{g}/\text{ml Blut}$
150 min.	2,8 $\mu\text{g}/\text{ml Blut}$

Somit ergibt sich zur Ergänzung der Blutspiegel-
geltabelle die folgende Angabe:

Medikament	Blutspiegel		
	therapeutisch	toxisch	letal
Ap 752 10 mg/kg	0,64 mg/100 ml	—	—

V. N - A C E T Y L - P - A M I N O P H E N O L
(N A P A P) U N D B U T A Z O L I D I N
(nach Koss, Mayer, Haindl und Kabbara 1970)

1. NAPAP



p-Hydroxyacetanilid = p-Acetylaminophenol

a) Versuche mit Probanden

Gesunde, freiwillige Personen erhalten 500 mg N-Acetyl-aminophenol (Kristallsuspension). Dieselben Personen erhalten entweder 1 Woche vorher oder 1 Woche nachher die Kombination von 500 mg NAPAP und 50 mg Butazolidin (entsprechend 1 Dragée Oluprin) ebenfalls als Kristallsuspension.

Blutentnahmen erfolgen unmittelbar nach Substanzgabe, 1 h und 2 h nach Substanzgabe. Im Serum werden NAPAP und NAPAP-Metaboliten gemeinsam gemessen.

Aus der Zusammenstellung (Tab.11) geht hervor, daß von der ersten zur zweiten Stunde noch eine geringfügige Erhöhung der Blutspiegel in beiden Versuchsgruppen stattfindet (von 13,5 auf 16,0 µg/ml) ($P < 0,05$). Dagegen läßt sich durch den t-Test für gebundene Stichproben kein Einfluß von Butazolidin auf den Blutspiegel von NAPAP nachweisen.

Person Nr.	NAPAP-Werte im Blutspiegel					
	ohne Butazolidin			mit Butazolidin		
	Datum	1 h	2 h	Datum	1 h	2 h
1	25. 2. 69	10,1	12,7	4. 3. 69	8,8	11,1
2	25. 2.	13,3	13,3	4. 3.	14,2	15,4
3	24. 2.	13,9	13,1	3. 3.	13,0	11,0
4	25. 2.	18,2	20,2	4. 3.	14,7	17,0
5	4. 3.	12,9	13,3	25. 2.	12,6	16,8
6	3. 3.	16,1	17,2	24. 2.	12,5	17,6
7	4. 3.	12,0	19,2	25. 2.	21,3	27,9
8	4. 3.	10,8	12,2	25. 2.	12,2	16,4
9*)		11,0	8,5		7,5	5,1
10*)		6,0	5,1		8,3	11,2

*) In diesen Fällen wird nur NAPAP im Plasma gemessen (keine Metaboliten).

Tab.11: Blutspiegelwerte (µg/ml) 1 h und 2 h nach
Gabe von 500 mg NAPAP bzw. 500 mg NAPAP
mit 50 mg Butazolidin.

Dieselbe Frage, ob sich N-Acetyl-p-aminophenol und Butazolidin hinsichtlich ihres Blutspiegels bei Langzeitbehandlung von Menschen gegenseitig beein-

flussen, wird in einer Untersuchung mit drei Personen-
gruppen (A,B und C) geklärt. Die drei Gruppen à 6 ge-
sunden Freiwilligen (weiblich und männlich) erhielten
die Festsubstanzen täglich nach folgendem Plan:

Gruppe A:	1. bis 5. Tag	9.00	2 g N-Acetyl-p-amino-phenol + 200 g Butazolidin
		16.00	1 g NAPAP + 100 mg Butazolidin
	6. bis 16. Tag	9.00	1 g NAPAP + 100 mg Butazolidin
		16.00	1 g NAPAP + 100 mg Butazolidin
Gruppe B:	1. bis 5. Tag	9.00	200 mg Butazolidin
		16.00	100 mg Butazolidin
	6. bis 16. Tag	9.00	100 mg Butazolidin
		16.00	100 mg Butazolidin
Gruppe C:	1. bis 5. Tag	9.00	2 g NAPAP
		16.00	1 g NAPAP
	6. bis 16. Tag	9.00	1 g NAPAP
		16.00	1 g NAPAP

Die Blutentnahmen erfolgen am 1., 2., 3., 5., 8., 12.
und 17. Tag, jeweils um 13.00 Uhr. In den Serumproben
werden Butazolidin (Proben der Gruppen A und B) und

N-Acetyl-p-aminophenol (Proben der Gruppen A und C)
bestimmt.

b) Tabellen

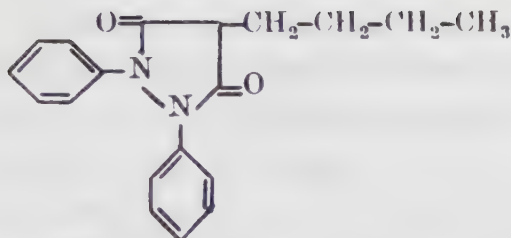
Personen	Datum						
	2.3.70	3.3.70	4.3.70	6.3.70	9.3.70	13.3.70	18.3.70
P.	5,23	5,58	6,53	6,44	3,68	3,85	0,66
v. d. O.	3,85	4,54	5,58	4,89	2,99	2,82	0,58
Chr.	5,34	5,75	5,92	5,66	2,30	2,30	0,41
Sch.	3,16	5,84	6,44	5,92	3,23	3,16	1,01
B.	3,23	3,23	6,61	6,35	2,99	2,99	0,49
H.	3,68	4,63	6,33	5,84	2,91	3,08	0,68
N	6	6	6	6	6	6	
$\bar{x}$	4,08	5,26	6,24	5,85	3,02	3,03	0,64
$s_{\bar{x}}$	0,38	0,23	0,16	0,23	0,18	0,21	0,09

Tab.12: NAPAP-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) des Blutes bei Personen
der Gruppe A

Personen	Datum						
	2.3.70	3.3.70	4.3.70	6.3.70	9.3.70	13.3.70	18.3.70
K.	3,45	3,88	4,40	4,31	1,98	2,16	0,43
Sch.	3,53	5,09	5,95	5,86	2,59	2,50	0,55
Sp.	3,88	5,69	6,72	5,26	2,16	1,98	0,64
v. W.	4,14	5,09	6,55	5,09	2,24	2,50	0,72
G.	4,14	5,86	6,21	5,52	2,41	2,41	0,69
S.	3,28	5,69	6,05	5,52	2,59	2,67	0,52
N	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	3,74	5,22	5,98	5,26	2,33	2,37	0,59
$s_{\bar{x}}$	0,15	0,30	0,34	0,22	0,10	0,10	0,05

Tab.13: NAPAP-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) des Blutes bei Personen
der Gruppe C

2. Butazolidin



4-Butyl-1.2-diphenylpyrazolidin-3.5-dion =
3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-4-n-butylpyrazolidin

Butazolidin ist als Na-Salz gut wasserlöslich. Es ist ein guter Lösungsvermittler für **Aminophenazon**, besitzt zugleich selbst starke analgetische und anti-phlogistische Eigenschaften. Es hemmt die Ausscheidung des Aminophenazons sowie anderer Pharmaka, wie Sulfonamide.

a) Indikation

Rheumatisches Fieber, chronisch-rheumatische Arthritis, Morbus Bechterew, Spondylosis, Arthrosis, Diskopathie, Gicht, Fibrosis, Periarthritis, Neuritis, Neuralgie, oberflächliche Thrombophlebitis.

(Versuchsanordnung siehe Seite 51)

b) Tabellen

Aus Tab.14 und Tab.15 geht hervor, daß hinsichtlich des Butazolidin-Spiegelverlaufs im Blut der Gruppen A und B kein Unterschied besteht.

Personen	Datum						
	2.3.70	3.3.70	4.3.70	6.3.70	9.3.70	13.3.70	18.3.70
P.	2,98	6,08	7,18	12,42	13,49	8,92	5,62
v. d. O.	1,71	4,44	5,12	10,19	10,65	11,22	8,60
Chr.	2,55	3,37	2,84	9,01	9,74	10,99	7,33
Sch.	1,05	4,85	4,71	9,17	8,15	8,76	6,76
B.	2,59	6,64	5,44	10,25	9,74	10,65	6,80
H.	2,30	5,71	11,54	11,85	10,92	10,92	8,69
N	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	2,19	5,18	6,24	10,49	10,45	10,24	7,30
$s_{\bar{x}}$	0,29	0,49	1,24	0,57	0,73	0,43	0,48

Tab.14: Butazolidin-Gehalt des Blutes ($\mu\text{g/ml}$) bei Personen der Gruppe A

N = Anzahl der Personen

$\bar{x}$ = Mittelwert

$s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung

Personen	Datum						
	2.3.70	3.3.70	4.3.70	6.3.70	9.3.70	13.3.70	18.3.70
K.	1,84	4,28	2,89	9,01	7,35	8,15	4,06
P.	2,62	6,67	3,85	10,60	10,19	11,38	12,04
A.	2,80	4,85	3,37	9,40	8,21	8,71	6,53
W.	0,48	5,42	5,28	11,35	9,51	9,51	8,53
W.	3,78	5,53	4,48	9,92	9,28	8,62	7,71
B.	4,80	9,67	5,39	9,81	9,03	8,49	7,01
N	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	2,72	6,07	4,24	10,02	8,93	9,14	7,75
$s_{\bar{x}}$	0,61	0,79	0,40	0,35	0,41	0,48	1,101

Tab.15: Butazolidin-Gehalt des Blutes ($\mu\text{g/ml}$) bei Personen der Gruppe B

c) Folgerungen aus den Versuchen

Somit beeinflusst NAPAP nicht den Butazolidin-Blutspiegel. Umgekehrt übt auch Butazolidin keinen Einfluß auf den N-Acetyl-p-aminophenol-Gehalt des Blutes aus, wie aus dem Vergleich der NAPAP-Blutspiegelwerte der Tab.12 mit denen der Tab.13 hervorgeht.

Der Verlauf der Blutspiegelkurve des Butazolidin läßt ferner erkennen, daß sich bei einer täglichen Gabe von insgesamt 300 mg Butazolidin innerhalb von 6 Tagen ein Blutspiegel von ca. 10 µg/ml aufbaut, der bei einer weiteren täglichen Gabe von 200 mg/Tag konstant gehalten wird. Nach dem Absetzen des Butazolidin kommt es innerhalb eines Tages zu einem Absinken des Butazolidin-Spiegels auf 7-8 µg/ml.

d) Ergebnis

Rasch baut sich bei täglicher Gabe von insgesamt 3 g N-Acetyl-p-aminophenol ein konstanter Blutspiegel von 6 µg/ml (gemessen jeweils 4 h nach einer Gabe von 2 g NAPAP) auf. Dieser kann bei Reduzierung der Tagesdosis auf 2 g nicht gehalten werden, sondern stellt

sich bei 3 µg/ml auf einen konstanten Wert ein. Das Absetzen der NAPAP-Gabe hat innerhalb eines Tages ein Absinken des NAPAP-Blutspiegels unter 1 µg/ml zur Folge.

Die Untersuchungen am Menschen zeigen, daß weder bei täglicher Gabe der Kombination von Butazolidin und NAPAP noch bei Gabe der Einzelkomponenten bedenklich hohe Blutspiegel an Butazolidin oder NAPAP durch Kumulation auftreten.

Zur Ergänzung der Blutspiegeltabelle ergeben sich die folgenden Angaben:

Medikament	Blutspiegel in mg/100 ml		
	therapeutisch	toxisch	letal
NAPAP 3 g	0,6	-	-
Butazolidin 300 mg	1,2	-	-

Die Werte von Butazolidin sind niedriger als der von Winek angegebene, nämlich ca. 10 mg/100 ml.
(Siehe Seite 10 dieser Arbeit)

D. ERGÄNZUNG DER BLUTSPIEGELTABELLE VON WINEK

Aus der vorliegenden Arbeit läßt sich insgesamt die folgende Ergänzung der Blutspiegeltabelle von Winek (1970, 1971) vornehmen.

Blutspiegel

Medikament	Blutspiegel in mg/100 ml		
	therapeutisch	toxisch	letal
Adumbran			
30 mg	oral 0,075	-	-
	rectal 0,04	-	-
Aethioniamid			
1 x 0,5 g	0,55	-	-
3 x 0,25 g	0,49	-	-
Ap 752			
10 mg/kg	0,64	-	-
Butazolidin			
300 mg	0,10	-	-
NAPAP			
3 g	0,6	-	-

Gift	Blutspiegel in mg/100 ml		
	nicht toxisch	toxisch	letal
Ameisensäure	0,85	-	-

Urinspiegel

Medikament	Urinspiegel in mg/100 ml		
	therapeutisch	toxisch	letal
Aethioniamid			
1 x 0,5 g	1,89	-	-
3 x 0,25 g	2,00	-	-

E. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. EULE,H. und WERNER,E., Untersuchungen über Blut- und Harnkonzentration von Aethioniamid.
Tuberkulosearzt 15, 806 (1961)
2. KAMM,G. und KELM,R., Quantitativer Nachweis von 7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 19, 1659 (1969)
3. KOSS,F.W., MAYER,D., HAINDL,H. und KABBARA,T., Die Pharmakokinetik von N-Acetyl-p-aminophenol unter dem Einfluß von Phenylbutazon.
Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 20, 1218-122 (1970)
4. MALORNY,G., Stoffwechselversuche mit Natrium-formiat und Ameisensäure beim Menschen.
Ztschr.Ernährungsw. 9, 340 (1969)
5. PELZER,H. und MÜLLER,E., Stoffwechsel und Blutspiegel des neuen Analgeticums und Antiphlogisticums 2-(2-Methoxy-äthoxy)-5-acetamino-acetophenon (Ap 752).
Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 18, 1400 (1968)
6. WINEK,C.L., Laboratory criteria for the adequacy of treatment and significance of blood levels.
Clin.Toxicol. 3,541 (1970)
7. WINEK,C.L., A role for the hospital pharmacist in toxicology and drug blood level information.
Amer.J. Hosp. Pharm. 28, 351 (1971)

Danksagung

Meinen besten Dank darf ich Herrn Professor Dr.med. Dr.phil. E. Weinig, Vorstand des Institutes für Rechtsmedizin der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg für die Arbeitsmöglichkeit an seinem Institut und für die Übernahme des Correferates aussprechen.

Ein besonderes Bedürfnis ist es mir, Frau Professor Dr.med. Dr.phil.nat. M. Geldmacher-von Mallinckrodt für die Überlassung des Themas und die jederzeit hilfreiche Beratung in Fragen zu dieser Arbeit Dank zu sagen.

Lebenslauf

Am 3.1.1942 wurde ich, Bassam Ammari, als Sohn des Kaufmanns Asad Ammari und seiner Ehefrau, Tamam, geborene Sauaged, als viertes von zehn Kindern in Husson/Jordanien geboren.

Von 1949-1955 besuchte ich die katholische Volksschule in Husson.

Von 1955-1959 ging ich an die staatliche Höhere Schule in Zerka.

Von 1959-1960 beschloß ich meine Schulzeit am College zu Tulkarm, wo ich

am 1.6.1960 mit Erfolg das Abitur ablegte.

Bis Februar 1963 arbeitete ich im Gesundheitsministerium von Amman.

Seit März 1963 nahm ich an Deutschkursen der Universität Erlangen/Nürnberg teil.

Am 26.3.1965 habe ich das Erlanger Studienkolleg erfolgreich abgeschlossen.

Für das SS 1965 bekam ich die Zulassung zum Studium der Medizin in Erlangen.

Am 5.5.1966 konnte ich das Vorphysikum in Erlangen ablegen.

Am 8.8.1968 bestand ich das Physikum in Erlangen.

Am 26.1.1972 habe ich das Staatsexamen in Erlangen mit gutem Erfolg bestanden.

Seit 1.3.1972 bin ich Medizinalassistent am Kreis-krankenhaus Roding.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990